

THÈSE

POUR LE

571

Doctorat de l'Université de Paris

(Diplôme Universitaire)

PAR

SCHWARZ Wilhelm

Né le 26 Janvier 1915, à Vienne (Autriche).

**Contribution à l'Etude
du mode d'action thérapeutique
de la Saignée
(Augmentation du pouvoir histaminasique)**

Président : M. LOEPER, Professeur

Lucien CARIO, Imprimeur
13, Pass. Trubert-Bellier
PARIS (XIII^e)
1939

THÈSE

POUR LE

Doctorat de l'Université de Paris

(Diplôme Universitaire)

PAR

SCHWARZ Wilhelm

Né le 26 Janvier 1915, à Vienne (Autriche).

Contribution à l'Étude du mode d'action thérapeutique de la Saignée (Augmentation du pouvoir histaminasique)

Président : M. LOEPER, Professeur

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

Le Doyen TIFFENEAU.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.....	ROUVIÈRE.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI.
Bactériologie.....	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	CHIRAY.
Clinique médicale.....	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.....	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses.....	GUILLAIN.
	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	CHEVASSU.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAÎTRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
Clinique de cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie.....	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-Sociale.....	N...
	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.
Professeurs sans chaire.....	

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	LANTUÉJOUL	Obstétrique.
BARIÉTY	Pathologie médicale.	LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri)	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BERNARD (Etienne)	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BESANÇON (Justin)	Hydrologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
BOULIN	Pathologie médicale.	LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
BULLIARD	Histologie.	M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
CATHALA	Pathologie médicale.	LÉVY-VALENSI	Neurologie et Psychiâtrie.
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
COSTE	Pathologie médicale.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.	MOREAU	Pathologie médicale.
FEY	Urologie.	MOULONGUET	Pathologie chirurgicale.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
GALLIARD	Parasitologie.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
GASTINEL	Bactériologie.	PIÉDELIÈVRE	Médecine légale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.	PORTES	Obstétrique.
GAYET	Physiologie.	RENARD	Ophtalmologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.	RICHEL	Physiologie.
GIROUD	Histologie.	SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
HAGUENAU	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto - rhino-laryngologie.	VIGNES	Obstétrique.
HUGUENIN	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
JOANNON	Hygiène.		
LACOMME	Obstétrique.		

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.	SCHWARTZ	Pathologie chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	} Clinique médicale.	BASSET.	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN. . .		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL. . . .		GATELLIER. . . .	
DONZELOT. . . .		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
PASTEUR-VAL- LERY-RADOT.			
SÉZARY.			

MM.	
ECALLE.	} Clinique obstétricale.
METZGER.	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD.	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ.	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE,

A MON PÈRE,

*Infiniment reconnaissant de tant
de sacrifices consentis, je leur dédie
ce modeste travail, bien faible té-
moignage d'une tendre et profonde
affection.*

A MA SŒUR,

A MON BEAU-FRÈRE.

MEIS ET AMICIS.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE,
M. LE PROFESSEUR LOEPER,

Professeur de Clinique Médicale à la Faculté,
Membre de l'Académie de Médecine,
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine,
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage de particulière gratitude.

A MON MAITRE le Docteur TINEL,
Médecin de l'Hôpital Beaujon.

*Qui m'a accueilli avec une si
grande bienveillance dans son ser-
vice.*

*Hommage de mes sentiments pro-
fondément dévoués et de ma très
vive reconnaissance.*

AU DOCTEUR G. UNGAR,
Chef de Laboratoire à l'Hôpital Beaujon.

*Qui m'a inspiré ce travail, qui m'a
guidé et conseillé.*

*Je le prie de trouver ici l'expres-
sion de toute ma reconnaissance et
de mon respectueux dévouement.*

A MES MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ.

Témoignage de profonde reconnaissance.

INTRODUCTION

L'observation clinique a montré depuis longtemps que dans certaines maladies, des hémorragies spontanées ou provoquées produisent de bons effets. On saigne depuis les temps les plus reculés. Les anciens Egyptiens la pratiquaient déjà. Tous les médecins connus de l'antiquité (Hippocrate, Galien, Celsus, Paulus d'Egine, etc.) considéraient la saignée comme leur meilleure arme thérapeutique. Mais ils saignaient par empirisme. Ils n'hésitaient pas à soustraire des quantités, souvent colossales de sang, bien qu'absolument ignorants des conditions de sa régénération, ni de la quantité qu'en renferme le corps à l'état normal.

Pendant le moyen âge, la pratique de la saignée est inconsiderée. On y allait largement au xvii^e siècle. On osait soustraire en quinze mois 225 litres de sang à une jeune fille de 20 ans.

Broussais, qui mettait à l'origine de tous les accidents la gastro-entérite congestive, écrit : « Au premier rang des débilitants propres à arrêter l'inflammation, nous avons la saignée. »

Contre de tels excès, une réaction était inévitable et en 1883 Trousseau écrit : « Si les médecins connaissaient la marche naturelle des maladies, ils saigneraient moins souvent qu'ils ne le font. »

Pendant les dernières années du xix^e siècle on ne saigne presque plus et elle est rejetée avec excès au nom de l'anémie.

Petit à petit la saignée a repris ses droits. Hayem a bien précisé les indications de la saignée et cherché à expliquer le mécanisme de son action. En 1900, au Congrès international de Médecine à Paris, il a dit : « Quoique le mécanisme de son action nous échappe, peut-être faut-il faire la part du réveil de l'activité cellulaire, soit par l'arrivée plus active de sang, soit par une décharge de produits qui paralysaient le protoplasme cellulaire. »

Actuellement les différentes actions de la saignée sont bien connues et les indications bien précisées. Ces dernières sont conditionnées par des symptômes plus que par des affections, dit E. Bernard. Au premier rang de ces symptômes : hypertension veineuse avec orthopnée, cyanose, oligurie, œdèmes. Chez les rénaux, la saignée est indiquée au cours des défaillances myocardiques qui compromettent l'élimination rénale, au cours de grands accidents (asthme cardiaque, œdème aigu du poumon), au cours de crises hypertensives.

La saignée a été proposée dans bien d'autres cas pathologiques, que nous étudierons plus loin. Plusieurs auteurs ont pu constater le rôle utile, curatif et préventif de la saignée dans le traitement de certains accidents anaphylactiques.

Or on sait que dans l'œdème aigu pulmonaire, dans les accidents anaphylactiques et dans bien d'autres cas pathologiques sur lesquels nous reviendrons plus loin, des nombreux auteurs ont constaté une élévation considérable de l'histamine sanguine. Il est très probable que l'histamine joue, dans des conditions définies, le rôle d'un médiateur chimique de l'influx nerveux (G. Ungar).

Nous avons pu constater avec G. Ungar et J.-L.

Parrot, qu'à la suite d'une saignée le taux d'histamine sanguine subit une chute considérable.

On connaît depuis les travaux de Best et McHenry, la présence d'une diastase spécifique, l'histaminase qui exerce une action destructrice sur l'histamine.

G. Ungar et J.-L. Parrot ont constaté, après une longue expérimentation, qu'à la suite de la saignée le pouvoir histaminasique du sang subit à peu près constamment une augmentation. A la suite de ces différentes constatations on peut admettre que dans certains cas pathologiques la saignée agit grâce à l'augmentation du pouvoir histaminasique.

Nous allons passer en revue dans une première partie les actions de la saignée sur l'organisme et les modifications physio-pathologiques qu'elle détermine.

Ensuite nous reviendrons dans une deuxième partie sur la question de l'influence exercée par la saignée sur le pouvoir histaminasique du sang. Nous rappellerons à ce propos les travaux faits à ce sujet, et y ajouterons quelques observations personnelles.

Enfin la dernière partie de cette thèse sera consacrée à des applications thérapeutiques des idées théoriques énoncées dans le chapitre précédent, en nous basant, d'une part sur les indications principales de la saignée et sur les cas pathologiques avec hyperhistaminémie, dans lesquels la saignée a également été proposée.

CHAPITRE PREMIER

MODIFICATIONS PHYSIO-PATHOLOGIQUES CONSÉCUTIVES A LA SAIGNÉE

Nous ne pouvons pas reprendre ici l'étude de la saignée. Beaucoup de travaux ont été faits à ce sujet. On peut dire qu'aujourd'hui les modifications du rapport entre le plasma et les globules, de la composition chimique du sang et de son état physico-chimique sont bien connues.

Nous ne pouvons que rappeler les différents modes d'action de la saignée sans entrer dans les détails et expliquer dans la mesure du possible les mécanismes de ces différentes actions. Nous insisterons sur un point qui a été beaucoup moins étudié : celui des diastases sanguines en rapport avec la saignée.

Les effets de la saignée ne sont pas toujours comparables. Un effet qui paraît très minime physiologiquement peut entraîner en clinique, des modifications considérables. La saignée agit alors comme si elle déclenchait un ressort (Hayem).

A. — La diminution du nombre des *globules rouges* après la saignée est un des premiers faits constatés par les observateurs. Cette diminution dépend de la quantité de sang retiré, mais il ne faut pas compter sur un parallélisme rigoureux. La chute des globules rouges dépend surtout de deux facteurs importants : le nombre des globules rouges au point de départ

— plus ce nombre est faible, plus l'abaissement est minime — et du temps qu'aura duré la saignée — l'abaissement est plus considérable si la saignée se fait vite. Ces facteurs n'interviennent que pour la première saignée. Ils ne jouent plus dans les saignées successives et rapprochées (E. Bernard, Loeper).

1° On sait que les globules rouges fixent l'oxygène sur l'hémoglobine et le transportent du champ d'hématose pulmonaire jusqu'aux tissus; mais ce transport ne serait pas possible sans le plasma, qui constitue l'intermédiaire entre le poumon et les globules d'une part, et entre les globules et les tissus d'autre part. Cependant les échanges respiratoires se maintiennent à leur taux normal et il faut pour les abaisser des hémorragies abondantes ou brusques. Mais ils reviennent très rapidement à leur taux initial, de telle sorte que l'hémorragie reste bien compensée.

2° En ce qui concerne les autres éléments figurés, *globules blancs et plaquettes*, leur perte est beaucoup moins considérable que celle des hématies. Ces éléments, comme on le sait, adhèrent à la paroi des vaisseaux et se trouvent ainsi retenus en partie. Cela donne l'illusion d'une augmentation du nombre des leucocytes, d'une leucocytose post-hémorragique (Mallassez). Il en est de même des plaquettes, dont le nombre diminue très peu. D'ailleurs leur récupération est plus rapide que celle de n'importe quel autre élément.

B. — Des multiples mécanismes compensateurs interviennent pour rétablir le déficit globulaire et la masse sanguine.

1° Dès 1854 Vierordt avait constaté qu'à la suite d'une hémorragie de petite et moyenne intensité, les globules rouges régénéreraient très vite. Il a trouvé que

le stroma globulaire était plus vite récupéré que l'hémoglobine.

Whipple et ses collaborateurs ont étudié en détail la régénération spontanée du sang à la suite des saignées répétées. Cette régénération est très rapide et se fait d'autant plus vite que le taux de l'hémoglobine est plus bas.

Strumza écrit dans sa thèse que la régénération spontanée est très rapide, surtout chez l'animal jeune et dans les anémies très marquées. Elle se ralentit lorsque les valeurs sanguines approchent de la normale. Les valeurs globulaires baissent au début, les globules rouges augmentant plus rapidement que l'hémoglobine; ensuite celle-ci augmente plus rapidement et la valeur globulaire s'élève. En 9 jours les globules augmentent de 2.013.000 en moyenne avec comme valeurs extrêmes 1.477.000 et 2.462.000. L'hémoglobine augmente, en 9 jours également, de 3 gr. 181 en moyenne. La production d'hémoglobine en 15 jours est de 4 gr. 227 par kgr. de poids. Après plusieurs anémies successives la régénération sanguine est plus lente et moins marquée.

Les globules rouges et l'hémoglobine nécessitent pour un apport nouveau une néo-formation qui met en branle les organes hématopoïétiques, moelle osseuse en particulier. C'est alors une question de jours, voire de semaines.

Une compensation plus rapide a été constatée par L. Binet; elle est la conséquence de la *spléno-contraction*, libérant un grand nombre de globules rouges. La contraction de la rate est probablement provoquée par une hypersécrétion d'adrénaline.

2° On sait depuis longtemps que la *masse sanguine* se trouve récupérée très rapidement. Dans les cas

moyens, au bout d'une demi-heure, il y a la même masse circulante qu'avant l'hémorragie. Une compensation immédiate du déficit de la masse sanguine est réalisée par la *vaso-constriction*, pour permettre l'adaptation du système vasculaire à la quantité du sang. Après de petites saignées, la pression artérielle peut même augmenter (Nawrocki, Gatzuck).

Elle se maintient tant que la perte sanguine faite graduellement, n'atteint pas 1 à 1,5 % du poids du corps. De 1,5 à 2,5, elle diminue proportionnellement au sang perdu, mais elle remonte assez vite à son taux initial (H. Delaunay).

Sur 29 cas étudiés par E. Bernard, 18 n'ont eu aucun abaissement de la tension artérielle, et 3 seulement un abaissement notable. La minima baisse plus que la maxima. Dans cinq cas enfin, c'est-à-dire un cinquième à peine, l'abaissement a été vraiment marqué pour des saignées, il est vrai, d'un volume considérable de 1.100 à 1.500 grammes. Loeper se demande s'il faut attribuer cet abaissement au choc, à l'émotion, c'est-à-dire à un phénomène nerveux plus que mécanique.

On sait que la régulation post-hémorragique a pour facteur principal une action nerveuse : après section de la moelle, la pression baisse en proportion de la saignée et ne remonte pas (réflexe vago-presseur).

La vaso-constriction se produit chez le chien, que lorsque la perte sanguine atteint 2 % environ du poids du corps. Elle s'atténue peu à peu et disparaît au fur et à mesure que la masse sanguine se reforme.

3° La circulation s'améliore alors, elle est plus facile, permettant une meilleure utilisation des hématies, le cœur est soulagé, la diurèse augmente. On peut s'expliquer ainsi, dans une certaine mesure, l'ac-

tion antitoxique de la saignée dans diverses maladies, en particulier dans l'urémie.

4° D'autre part apparaissent des phénomènes de déshydratation des tissus se manifestant par *la soif*. Elle est proportionnelle à la quantité de sang extraite et aussi à la rapidité avec laquelle on l'extrait. Mais s'il y a œdème, le sang retrouve très rapidement sa concentration et la soif n'existe plus.

5° Tous ces phénomènes s'expliquent, à la suite des travaux d'Achard, par le drainage des liquides tissulaires vers le sang. Cet afflux entraîne une *dilution sanguine*.

L'explication de Starling est basée sur le fait que la pression osmotique du plasma sanguin, riche en matières protéiques, est supérieure à celle des liquides interstitiels. Après l'hémorragie, la baisse de pression du sang dans les capillaires rompt l'équilibre qui existe normalement entre la transudation et la résorption, en faveur de cette dernière. Le volume du sang augmente aux dépens des liquides lacunaires.

C. — La saignée détermine un certain nombre de modifications chimiques :

1° La dilution du sang est prouvée par la diminution des *albumines totales* du plasma, elles tombent chez l'homme de 79 à 65 gr. et au-dessous (Loeper). E. Bernard par la méthode réfractométrique note une modification analogue de l'albumine : 74 à 65 avec 1.000 cc. et 106 à 89 avec 500 cc.

Whipple a montré la relative lenteur de la récupération des substances protéiques perdues : 1 % le premier jour, de telle sorte que la récupération totale demande plus de trois mois.

Cuvelier et Patoir trouvent que chez le chien la

sérine est très rapidement régénérée, 48 heures après la saignée, alors que la globuline présente au contraire une régénération beaucoup plus tardive, ne débutant souvent qu'au cinquième ou sixième jour. Le rapport *sérine-globuline* présente souvent une élévation importante.

2° L'organisme répond à la baisse importante de la protéinémie par une augmentation du *cholestérol* (Mauriac, Servante, Demeunier). Mais cette hypercholestérolémie n'a qu'un temps, et, si l'on continue les saignées, la cholestérolémie tend à revenir à la normale malgré la baisse progressive des protéines. Tout se passe comme si les réserves de l'organisme en cholestérol s'épuisant, l'équilibre physico-chimique du sang ne pourrait plus être assuré.

3° *L'hyperglycémie* post-hémorragique a déjà été constaté par Cl. Bernard. Elle n'apparaît que lorsque la perte de sang dépasse 1 % du poids du corps. Elle apparaît très vite et persiste pendant quelque temps. Elle peut être considérée comme une réaction du foie, tendant à la reconstitution du sang. Son mécanisme est très discuté : excitation psychique (Bang), ou nerveuse (Jacobsen), par décharge d'adrénaline, ou bien par anoxémie.

4° L'azote non protéique du sang augmente lorsque la perte sanguine est abondante. Pasteur-Vallery-Radot constate une élévation du taux de l'urée du sérum après quelques saignées succesives.

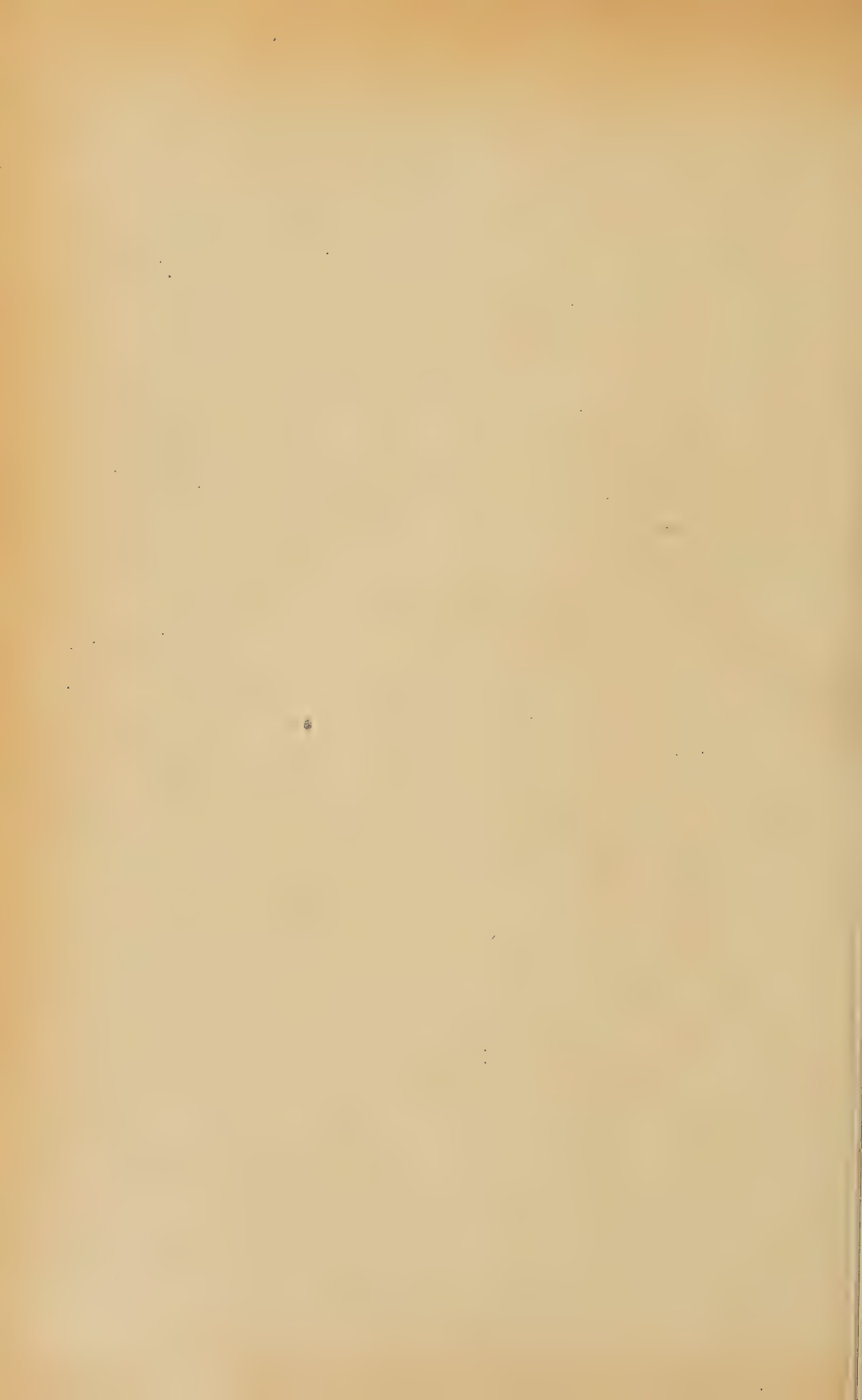
5° Le taux des chlorures ne se modifie que très peu, la dilution étant faite avec l'eau salée des tissus, dont la concentration est et doit être identique (Loepper).

6° L'hémorragie diminuant le taux d'hémoglobine, substance tampon du sang, doit avoir pour consé-

quence de faire baisser le pH ainsi que la *réserve alcaline*. Il en est bien ainsi d'après Milrog, Henderson. Mais la question est complexe.

Il semble bien que les saignées successives chez le cheval, sont sans influence sur la réserve alcaline. Comme le pH, elle reste sensiblement constante (Brocq-Rousseu-Gallot et Roussel).

D. — Chez le chien, Chauchard a pu constater que la saignée a pour effet d'élever la *chronaxie* des fibres centripètes du pneumogastrique, inhibiteur respiratoire. Cette élévation est d'autant plus marquée que la saignée a été plus considérable.



CHAPITRE II

INFLUENCE DE LA SAIGNÉE SUR LE POUVOIR HISTAMINASIQUE DU PLASMA

Les diastases (ferments solubles ou enzymes) sont, selon toute vraisemblance, des corps azotés; cependant il faut bien avouer qu'on ne les a jamais isolés à l'état de pureté. Ce que nous savons de l'action des ferments semble devoir les faire rapprocher des substances appelées en chimie catalysantes, c'est-à-dire de ces substances qui paraissent agir par contact, comme la mousse de platine. Les diastases n'agissent que dans certaines limites de température, en présence de l'eau et dans certaines conditions chimiques de milieu. Leur nombre est presque aussi considérable que celui des matières à transformer, c'est-à-dire que chaque diastase est spécifique, d'une constitution adaptée à celle de la substance qu'elle attaque, de même qu'une clef a une forme adaptée à celle de sa serrure, suivant la comparaison classique de Fischer.

On voit donc que le rôle des diastases dans l'organisme est très important et on peut se demander si dans certains états pathologiques le pouvoir diastasi-que ne subit pas des modifications. Cette question est encore bien obscure.

Il est d'autre part difficile de savoir si les diastases exercent leurs actions dans les différents endroits de l'organisme où elles se trouvent, tout particulière-

ment les diastases du plasma. Le sang ne joue peut-être que le rôle de moyen de transport des ferments. La cholinestérase et la cholesterinestérase en font peut-être une exception.

Ce qui nous intéresse dans le présent travail, est de savoir, si la saignée a une influence sur les différentes diastases du sang.

H. Bode et plus tard Kruger, ont constaté que l'indice catalatique subit après la saignée des grandes variations. Dès les premiers jour après la saignée, l'indice catalatique du sang augmente de 25 à 50 % de sa valeur moyenne normale et revient à la normale vers la fin de la troisième semaine.

Le taux de la *cholinestérase sanguine* chez le chien n'est pas modifié par la saignée (G. Ungar).

D'autre part, Mme Gruzowska et M. Roussel dans une communication à l'Académie des Sciences 1931, étudient le *pouvoir lipasique* α du sérum de cheval au cours de multiples saignées. La lipase α , découverte par Henriot dans le sérum sanguin, ne dédouble que les éthers de glycérine aux acides à poids moléculaire faible. Le pouvoir lipasique α de 1 cc. de sérum de cheval, mis en contact avec 10 cc. de monobutyryne à 1/300° pendant 20 minutes à 37°, est exprimé en pour 100 de monobutyryne transformée. Le pourcentage oscille dans les deux sérums examinés, respectivement de 1 à 10 et de 1 à 6. Les variations de l'activité de ce ferment ne semblent pas avoir de rapport avec les variations des autres constituants du sérum.

La similitude des variations du pouvoir lipasique de deux sérums examinés, semble se rapporter plutôt aux époques dans lesquelles ont été effectuées les saignées, qu'aux saignées elles-mêmes. Quel que soit

le nombre de saignées, la lipase α du sérum peut être toujours mise en évidence.

Nous avons plus particulièrement étudié l'influence de la saignée sur le *pouvoir histaminasique* du plasma.

On sait depuis longtemps que l'histamine introduite dans l'organisme ou formée dans celui-ci se trouve rapidement détruite. Injectée lentement, une dose plusieurs fois mortelle est facilement supportée (Ehme).

L'action destructrice exercée par les tissus sur l'histamine est attribuée aujourd'hui à la présence d'une diastase spécifique, l'histaminase (Best et Mac Henry).

Le sang a d'ailleurs la propriété de détruire lui-même l'histamine (G. Ungar, I. Marcou).

I. Marcou le prouve en mettant en contact 10 cc. de sang avec 30 γ de phosphate acide d'histamine pendant une demi-heure à une température de 37°, le dosage d'histamine par la méthode biologique de Barsoum et Gaddum ne donne ensuite que 50 % environ d'histamine ajoutée, toutes les épreuves de contrôle étant faites en même temps. Ce pouvoir histaminolytique du sang est indépendant de celui des organes qui ont aussi la propriété de détruire l'histamine. Il n'est pas vraisemblable qu'au niveau du poumon, par exemple, il y ait un déversement d'histaminase dans le sang circulant, du moment que le sang artériel présente un moindre pouvoir histaminolytique que le sang veineux. Voilà le résultat des recherches effectuées par I. Marcou :

Pouvoir histaminolytique du sang de chien anesthésié :

Artériel	38	41	44	52	66	21	46	50
Veineux	50	50	50	66	81	50	50	59

Pourcentage d'histamine détruit si on ajoute 30 γ d'his-

tamine à 10 cc. de sang et si le mélange est maintenu pendant une demi-heure à 37°.

De nombreux auteurs ont étudié la répartition de l'histaminase dans les divers tissus, et l'on sait que les organes qui en sont les plus riches sont le rein, l'intestin et le poumon.

Pour déterminer le pouvoir histaminasique du sang, G. Ungar et J.-L. Parrot, opèrent sur du plasma obtenu par centrifugation du sang rendu incoagulable par du liquoïde Roche. Une quantité connue de chlorhydrate d'histamine est mise en présence de 0 cm³ 5 de plasma, de sorte que la solution finale, complétée par du NaCl physiologique, contient 0 γ 2 de chlorhydrate d'histamine par centimètre cube. Le mélange est mis à l'étuve à 38° pendant deux heures, en même temps qu'une solution témoin contenant de l'histamine à la même concentration, mais ne contenant pas de plasma.

Au bout de 2 heures, on dose l'histamine dans les deux échantillons en prenant comme test la contraction de l'intestin isolé du cobaye, ce qui permet de déterminer la quantité d'histamine disparue au contact du plasma. Cette quantité exprimée en pourcentage de la quantité totale d'histamine donne le pouvoir histaminasique du plasma.

Le sérum présente d'ailleurs le même pouvoir que le plasma (G. Ungar).

Chez le chien, ce pouvoir varie de 0 à 20, en dehors de toute intervention expérimentale.

G. Ungar et J.-L. Parrot ont constaté qu'à la suite de la saignée ce pouvoir subissait à peu près constamment une augmentation.

La plupart des expériences ont été faites sur le chien, quelques-unes chez le chat et ils ont pu constater le phénomène également chez l'homme.

EXPÉRIENCES:	PROVENANCE DU SANG:	HISTAMINE DÉTRUITE P. 100
Chienne, 8 kg.	Veine fémorale	0 avant saignée de 110 cc. 50 après saignée de 110 cc.
Chienne, 14 kg.	Veine fémorale	20 avant saignée de 100 cc. 60 après saignée de 100 cc.
Chienne, 18 kg.	Veine jugulaire	0 avant saignée de 100 cc. 90 immédiatement après 85 cinq minutes après
Chien, 24 kg.	Artère	0 avant saignée de 150 cc. 85 après saignée de 150 cc.
Chatte, 3 kg.	Artère	0 avant saignée de 50 cc. 85 immédiatement après 65 15 minutes après
Chienne, 10 kg.	Artère	0
	Veine jugulaire	0
	Veine rénale ..	0
	Veine porte ..	0
	Artère	0
	Veine jugulaire	100
	Veine rénale ..	30
	Veine porte ...	10
Chienne, 7 kg.	Artère	0
	Veine jugulaire	0
	Artère	20
	Veine jugulaire	70
	Artère	30
Chien, 18 kg.	Artère	20
	Veine fémorale.	20
	Veine splénique.	10
	Artère	60
	Veine fémorale.	60
	Veine splénique	60
Mme R.	Veine superfic.	10 avant saignée de 200 cc.
52 ans, 76 kg.	du bras	40 après saignée de 200 cc. 50 après nouvelle saignée de 100 cc.

Nous avons recherché le pouvoir histaminasique chez quelques malades du service de M. Tinel à l'hôpital Beaujon (Clichy).

Voici les observations de ces malades :

1° Mlle A..., âgée de 60 ans, poids 63 kg., est entrée le 31-1-39 à l'hôpital, présentant une crise d'hypertension paroxystique (la tension était alors de 30-12), au cours d'une hypertension permanente, s'accompagnant de céphalée, exagérée par le moindre effort, agitation, tachycardie, dyspnée d'effort, vertiges et bourdonnements d'oreilles. Le cœur est gros. Battements énergiques avec éclat du 2° bruit.

Une saignée de 400 cc. la soulage immédiatement. L'urée sanguine était à son entrée de 0 gr. 44, elle est actuellement descendue à 0 gr. 20. Pas d'albuminurie, ni glucosurie. Les examens sérologiques sont négatifs. L'épreuve de l'élimination rénale (P.S.P.) est de 10 % le 13-3 ; de 20 % le 25-3 et de 55 % le 27-3.

Plusieurs saignées, les piqûres d'Angioxyl et le régime ont fait disparaître les signes fonctionnels, mais la tension se maintient à 25-11 (le 26-4-39).

Le pouvoir histaminasique du sang a été notablement augmenté chez cette malade après une saignée de 200 cc., pratiquée le 7-4-39, alors que la tension était à 29-15.

Histamine détruite pour 100

Avant la saignée	0
Immédiatement après	20
Une heure après	40

2° M. R... Jean, âgé de 48 ans, poids 67 kg., est entré à l'hôpital le 14-3-39, présentant une insuffisance ventriculaire gauche, accompagnée d'une pleurésie cardiaque gauche. Le liquide de la ponction pleurale (550 cc.) présentait des polynucléaires, des lymphocytes et des grandes cellules endothéliales.

A l'examen le cœur présente une augmentation globale, il est énorme, tachy-arythmique, clangor aortique. La tension était à l'entrée de 19-15, elle remonte avec le traitement tonocardiaque à 24-16. Le foie est gros, la rate est normale.

L'azotémie est à 0 gr. 50, les examens sérologiques négatifs.

Nous avons pratiqué chez ce malade une saignée de 200 cm³ le 7-4-39.

Le pouvoir histaminasique du plasma n'a augmenté chez ce malade qu'une heure après la saignée.

Histamine détruite pour 100

Avant la saignée	0
Immédiatement après	0
Une heure après	25

3° M. D..., âgé de 77 ans, poids 56 kg., entré d'urgence à l'hôpital le 19-3-39, dans un état d'asystolie aiguë avec congestion pulmonaire double. Il présentait alors une dyspnée avec polypnée, cyanose, oligurie ; une tachy-arythmie, les bruits du cœur très sourds, légère hépatomégalie. La tension artérielle était à 11-8. Mauvais état général, fièvre à 39°. Un traitement tonocardiaque, des ventouses scarifiées et l'extrait hépatique le rétablissent assez vite.

Une saignée de 300 cm³ pratiquée chez ce malade le 10-4-39 nous a montré une assez importante augmentation du pouvoir histaminasique :

Histamine détruite pour 100.

Avant la saignée	0
Immédiatement après	60
Une heure après	25

4° M. R..., 42 ans, poids 62 kg. 600, est un cardio-rénal. A l'insuffisance cardiaque (cœur arythmique et tachycar-

dique), s'ajoutent les symptômes d'une insuffisance de la circulation intra-reinale : urines rares, foncées, albuminuriques, une azotémie de 0 gr. 88. Les signes d'une stase veineuse sont très prononcés ; des œdèmes blancs et mous ont apparu depuis trois mois environ, occupant les membres inférieurs, les bourses et l'abdomen. Le malade est d'autre part dyspnéique, constamment essoufflé, angoissé et agité. L'examen du sang a montré un Wassermann partiellement positif. Dans ses antécédents, il faut noter une scarlatine grave, suivie d'une néphrite aiguë. Un mal de Bright s'est petit à petit installé.

Une saignée de 300 cm³ chez ce malade a donné les résultats suivants :

Histamine détruite pour 100.

Avant la saignée	0
Immédiatement après	40
Une heure après	20

5° M. Ch..., 55 ans, poids 99 kg. 500, est entré le 14-4-39 à l'hôpital, dans un état de collapsus cardio-vasculaire, donnant l'impression de la mort imminente. Des signes d'asphyxie avec cyanose, dyspnée et polypnée, une tachycardie extrême, arythmie, les bruits du cœur sourds, le pouls fréquent et faible, chute de la tension artérielle (7-5), oligurie avec albuminurie et une azotémie de 0 gr. 60.

Une saignée d'environ 500 cm³ a été immédiatement pratiquée, par section veineuse. La recherche du pouvoir histaminasique nous a donné le résultat suivant :

Histamine détruite pour 100.

Avant la saignée	0
Immédiatement après	40

Il aurait fallu pour discuter les résultats de ces recherches, faire un plus grand nombre d'examens. Mais ces examens présentent des difficultés chez l'homme, les animaux et surtout le chien se prêtent bien mieux à ces expériences.

Les expériences faites par G. Ungar et J.-L. Parrot et nos observations ont montré, que le fait de l'augmentation du pouvoir histaminasique est certain, mais son interprétation est encore malaisée.

La provenance de l'histaminase mise en circulation reste encore à élucider.

La première hypothèse qui vient à l'esprit est que la diastase est libérée par les organes qui en contiennent le plus, c'est-à-dire par le rein, l'intestin et le poulmon.

Or, on peut constater en examinant le tableau précédent que le sang artériel contient moins d'histaminase que le sang veineux et que le sang veineux rénal, porte et splénique en renferment moins que celui de la veine fémorale ou jugulaire. Il semble donc que cette hypothèse doit être modifiée.

Quelle que soit l'interprétation théorique de ces faits, nous pensons qu'ils peuvent, dans une certaine mesure, expliquer l'action thérapeutique de la saignée.

Le cas où cette action est incontestable est celui de l'œdème aigu du poulmon, phénomène attribué par de nombreux auteurs, à la suite de Frugoni, à une libération locale d'histamine.

« Un des problèmes les plus captivants de la Médecine contemporaine est celui des substances intermédiaires », écrit N. Fiessinger. Il ajoute que : « De même qu'en physiologie, il existe des transmetteurs chimiques, adrénaline et choline, dans les fonctions nerveuses du sympathique et du parasympathique, de même, il existerait, en pathologie, des transmetteurs chimiques, histamine, tyramine, et toute la série des amines toxiques qui s'intercalent entre la cause et le symptôme. »

Il semble, en effet, généralement admis que l'his-

tamine et des substances analogues jouent un rôle important dans certains processus circulatoires locaux normaux et pathologiques, ainsi que dans le déterminisme des états de choc. Tout se passe dans ces cas comme si les substances histaminiques, libérées à la terminaison des nerfs, jouaient le rôle de médiateur chimique de l'influx nerveux (Ungar).

Dans les circonstances physiologiques, les substances histaminiques libérées ne parviennent probablement pas dans la circulation générale en quantité appréciable. Elles semblent ne jouer normalement qu'un rôle purement local.

Dans certaines conditions pathologiques les substances histaminiques peuvent parvenir dans la circulation à une dose suffisante pour donner lieu à une série de manifestations générales. L'ensemble de ces manifestations réalise très exactement le tableau clinique du choc. Le choc histaminique présente des analogies frappantes avec le choc anaphylactique.

L'intervention des substances histaminiques paraît solidement démontrée dans le choc anaphylactique (Dale, Lewis, Manwaring, Fiessinger, Tinel, Ungar, etc...).

H. Takebayashi et ses collaborateurs, à la suite d'une longue expérimentation ont approuvé l'importance considérable de l'histamine dans l'iléus expérimental, les états de choc, la péritonite aiguë, la pancréatite, l'anaphylaxie, les brûlures et les accidents dus aux contusions.

L'élévation de l'histamine sanguine peut être considérable aussi bien dans les cas cliniques que dans l'œdème pulmonaire expérimental.

Or, comme nous le verrons dans le chapitre suivant, la saignée est la médication « héroïque » de

l'œdème aigu pulmonaire et a été également indiquée par de nombreux auteurs dans les différentes manifestations allergiques.

La saignée est encore conseillée par des différents auteurs, dans les affections cardiaques, les lésions des téguments, chez les brûlés, dans certains états toxi-infectieux, la fièvre typhoïde, etc... Dans toutes ces manifestations pathologiques, on trouve également une élévation de l'histaminémie.

On peut donc admettre, surtout dans le cas de l'œdème pulmonaire, et peut-être dans les autres, que la saignée agit, en partie tout au moins, grâce à l'augmentation du pouvoir histaminasique.

Karady suppose que l'accoutumance à l'histamine par des injections répétées de ce corps témoignerait d'un accroissement de cette activité histaminasique.

Dans les cas où il faut agir vite, ne serait-il pas intéressant de pouvoir introduire en nature l'histaminase dans l'organisme?

De nombreux auteurs ont essayé de préparer une poudre stable.

Les différents procédés de séparation des ferments (précipitation par l'alcool, extraction par la glycérine, entraînement mécanique par les précipités gélatineux) ne permettent d'obtenir qu'un produit complexe, et le ferment n'en constitue qu'une minime partie.

Best et McHenry ont essayé d'extraire ce ferment du rein de bœuf, en poudre. Mais la stabilité a été au maximum de 3 semaines.

Il existe actuellement un produit contenant l'histaminase, c'est le « Torantil Bayer » extrait de la muqueuse intestinale. C'est une préparation standardisée pour le traitement des états d'intoxications

allergiques et intestinales. Le Torantil a la propriété de détruire l'histamine.

Ungar et Bolgert ont tenté de prévenir les lésions pulmonaires du cobaye consécutives à l'inhalation de vapeurs irritantes (nous reviendrons sur ce sujet à propos de l'œdème aigu du poumon) en injectant par voie intracardiaque de l'histaminase sous la forme de « Torantil Bayer ».

Ils ont constaté que 2 unités d'histaminase injectées à des cobayes d'un poids moyen de 250 à 300 gr. empêchaient la formation des lésions, ramenaient l'histamine sanguine à son taux normal et permettaient une survie indéfinie de l'animal.

H. Takebayashi et Nakajima ont réussi la préparation de l'histaminase avec la substance rénale et la muqueuse intestinale d'animaux splénectomisés, surtout chez le chien. En traitant ces substances par l'acétone et par l'éther, ils ont pu obtenir l'histaminase sous la forme d'une poudre ou d'une solution aqueuse, bonne pour l'emploi clinique.

Ces auteurs ont constaté une augmentation de l'histaminase non seulement à la suite de la splénectomie, mais également par le blocage du système réticulo-endothélial, des injections de sérum, la vaccination, l'injection de petites quantités d'histamine, la résection large de l'intestin et enfin dans le stade du début de l'iléus.

Ils ont montré que l'histaminase détruisait l'histamine très rapidement *in vivo*. Ces auteurs ont constaté que l'injection d'histaminase pouvait empêcher l'action de l'histamine injectée.

En faisant des injections intra-veineuses d'histaminase, avant et après l'opération, chez des malades présentant un iléus, ils ont vu baisser la mortalité d'environ 50 %. Ils obtenaient le même résultat dans la péritonite.

L'histaminase a enfin une action prophylactique, persistant une semaine environ. L'augmentation de la sécrétion gastrique, produite normalement par l'injection d'histamine, ne se produit pas si les animaux ont d'abord été traités par l'histaminase (Suzuki).

L'injection intra-veineuse de charbon en suspension colloïdale augmente l'histaminase sanguine (Ungar).

Takebayashi pense que le glutathion réduit est également capable de détruire, par réduction, l'histamine. On a en effet constaté que le taux de glutathion réduit baisse dans plusieurs viscères, surtout dans la rate mais jamais dans le rein (Morikawa, Kashima).

Une baisse du taux de glutathion réduit peut d'autre part être constatée une heure après une forte saignée, dans le sang du lapin. La valeur la plus basse de ce taux a lieu le jour qui suit la saignée. Une petite saignée ne produit aucun changement (Y. Hirano).

Il existe d'autre part plusieurs moyens pour empêcher la libération des substances histaminiques.

L'acide ascorbique empêche cette libération dans l'anaphylaxie des organes isolés du cobaye (Ungar).

Burnstein constate que sous l'influence de la température la libération des substances histaminiques est empêchée; le choc anaphylactique du chien, soumis à l'action des ondes courtes, est supprimé.

On sait enfin que l'adrénaline possède sur un grand nombre d'organes une action opposée à celle de l'histamine. « L'adrénaline est l'antidote de l'histamine » écrit Loeper. Et de fait, l'adrénaline s'est révélée un traitement efficace dans certains états liés à une brusque vaso-dilatation pulmonaire d'origine nerveuse.

CHAPITRE III

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

C'est dans *l'œdème aigu du poumon* que l'indication de la saignée est la plus impérieuse. L'ouverture de la veine fait rapidement disparaître les phénomènes asphyxiques, en même temps que l'équilibre circulatoire se rétablit. Il ne faut pas hésiter à faire une saignée de 400 à 500 grammes.

L'œdème aigu du poumon s'observe dans deux circonstances principales : au cours d'hypertension artérielle par brusque poussée hypertensive chez un cardio-aortique ou un cardio-rénal, et, plus rarement au cours du rétrécissement mitral, principalement chez la femme à l'occasion d'un surcroît de travail imposé au cœur gauche.

Même dans l'œdème aigu d'origine cardio-aortique, l'insuffisance ventriculaire gauche ne semble pas être seule en cause.

« Il est indispensable d'incriminer en même temps un trouble nerveux vaso-moteur » (Lian).

Frugoni soutient que « l'énorme perméabilité capillaire dans l'œdème pulmonaire aigu est produite probablement par la libération locale d'histamine ».

On sait que les poumons sont les organes les plus riches de cette substance, puisqu'ils en contiennent 75 milligrammes par kgr. environ.

Il semble bien que l'injection d'histamine dans la circulation pulmonaire puisse reproduire un œdème

aigu (Newton), tout au moins histologique, et caractérisé par des suffusions intersticielles séro-hématisques (G. Ungar et J. Brincourt). « Ainsi serait expliquée l'action efficace de l'adrénaline dans certains cas d'œdème d'origine nerveuse » écrit J. Brincourt.

G. Ungar et M. Bolgert, ont montré que l'inhalation de certaines vapeurs irritantes (HCl, NO², vapeur d'eau, etc...) déterminait chez le cobaye la mise en liberté d'une substance pharmacologiquement identique à l'histamine. Cette libération d'histamine faisait défaut dans les cas où l'animal résistait à l'inhalation de gaz toxiques et dans ceux où l'animal succombait quelques minutes après l'inhalation. Chez tous les autres animaux qui présentaient cette libération d'histamine, la mort semble avoir été la conséquence de lésions hémorragiques ou œdémateuses du poumon.

La mise en liberté de la substance histaminique peut être interprétée soit comme une conséquence de la destruction du tissu pulmonaire, soit comme la cause même des lésions. En effet, l'injection d'histamine dans la petite circulation peut donner naissance à des lésions pulmonaires du même type que celles qui sont provoquées par l'inhalation de gaz toxiques (G. Ungar, A. Grossiord et J. Brincourt).

Si la libération d'histamine est la cause des lésions pulmonaires, celles-ci doivent pouvoir être empêchées en inactivant l'histamine au fur et à mesure de sa mise en liberté.

G. Ungar et M. Bolgert ont tenté de prévenir les lésions pulmonaires du cobaye en injectant par voie intracardiaque de l'histaminase (Torantil Bayer) : 2 unités d'histaminase injectées à des cobayes d'un poids moyen de 250 à 300 grammes empêchaient la formation des lésions, ramenaient l'histamine san-

guine à son taux normal et permettaient une survie indéfinie de l'animal. Voici un exemple : cobaye témoin. Inhalation de vapeur d'eau bouillante. Histamine avant l'inhalation : 0,04; deux minutes après : 0,10; dix minutes après : 0,30; trente minutes après : 0,25. Mort en 4 heures avec lésions hémorragiques diffuses. Cobaye traité trois minutes après l'inhalation de vapeur d'eau bouillante dans des conditions identiques par l'injection intracardiaque de 2 unités d'histaminase. Histamine avant : 0,06; deux minutes après : 0,18; dix minutes après : 0,10; trente minutes après : 0,08. Survie indéfinie. Sacrifié 48 heures après, le cobaye présentait une hyperémie diffuse des deux poumons, sans œdème ni hémorragie.

L'acide ascorbique, en empêchant la libération d'histamine, leur a donné les mêmes résultats.

G. Ungar et Bolgert terminent en écrivant : « Ces faits constituent des arguments en faveur de l'hypothèse d'un mécanisme histaminique dans la production des lésions pulmonaires dues aux vapeurs irritantes. Ils sont en outre susceptibles peut-être de recevoir des applications pratiques. »

L'hypertension artérielle, est une des principales indications de la saignée, qu'il s'agisse d'hypertension permanente progressive, dont les accidents se préparent longtemps et à bas bruit ou de l'hypertension paroxystique où les bouffées hypertensives constituent un accident brutal, inattendu et faisant courir des risques énormes, tels que l'œdème pulmonaire et l'hémorragie cérébrale.

Au début de l'*asystolie*, alors que le cœur est encore vigoureux, l'abaissement de la charge intravasculaire par une émission sanguine diminue le travail du cœur et rend plus efficace l'action des tonicardiaques (Peter, Huchard). La saignée augmente d'autre part

la diurèse chez certains asystoliques en drainant les liquides d'œdème et en améliorant la circulation qui devient plus rapide.

Les très grands œdèmes accumulés dans les tissus se ressorment après la saignée. Ils passent dans la circulation sanguine et s'éliminent par le rein. Cette résorption peut être rapide et provoquer des troubles graves du cœur ou du système nerveux, par un mécanisme de réplétion aiguë, plutôt que par choc. « Aussi doit-on, dans les grands œdèmes, procéder avec prudence et faire des saignées fractionnées » (Loeper).

La mesure de la pression veineuse donnera des indications très précieuses sur l'opportunité de la saignée, de même que sur ses résultats.

La saignée abaisse toujours la pression dans les veines; faite aux dépens de la circulation veineuse superficielle, elle agit sur la circulation profonde.

S. Cerqua prétend que l'histaminémie rend compte de la gravité d'une affection cardiaque.

Il a vu le taux d'histamine s'abaisser, avec la sédation des symptômes, ou au contraire s'élever jusqu'à la mort.

La production d'histamine au niveau du cœur est réfutée par l'école de Londres et les causes de la discordance entre les résultats de Anrep et ses élèves du Caire (Barsoum et Talaat) et ceux de Code et Lowatt, sont loin d'être éclaircies.

I. Marcou écrit : « On conclut à la production d'histamine au niveau du cœur, en constatant qu'à l'état normal, il existe une différence entre le taux d'histamine dans le sang artériel, donc celui qui entre dans les artères coronaires, et celui qu'on trouve dans le sang veineux coronarien ou plutôt dans le sang obtenu par drainage du sinus veineux corona-

rien. » Il ajoute : « La production d'histamine au niveau du cœur est conditionnée par le travail du cœur. Quand le cœur doit lutter contre une résistance périphérique appréciable, on trouve toujours une différence artério-veineuse qui nous permet de conclure à une production ou une libération d'histamine au niveau du cœur. »

Chirié (1907), a préconisé la saignée copieuse (1.000 à 1.500 gr.) dans le traitement des *accès éclamptiques*.

Jaccoud a montré le peu d'effet de la saignée dans la *pneumonie* et l'interdit même, sauf en cas d'œdème pulmonaire surajouté et en cas de *pneumonie hémorragique*, signalée par Tripier et Lépine chez le *vieillard*.

Dans la *néphrite chronique*, s'accompagnant de poussées hypertensives, dans lesquelles le facteur circulatoire et notamment la circulation de retour jouent peut-être un rôle plus important que l'intoxication elle-même, la saignée trouve toutes ses raisons d'efficacité.

Si le rôle antitoxique de la saignée dans l'*urémie* a pu être discuté ces dernières années, il n'en reste pas moins qu'elle exerce toujours une action curative remarquable. Peut-être ne savons-nous pas comment elle agit, mais nous savons qu'elle agit, c'est le principal (Marcel Labbé).

Ambard, Barthelme et Mendel rapportent deux cas de guérison de *fièvres typhoïdes* survenues, l'une à la suite d'un avortement du quatrième mois, l'autre à la suite d'une saignée de 350 cm³. Dans le premier cas, la température, qui oscillait entre 39° et 39° 5, est retombée à la normale six heures après l'avortement. Dans le second cas, la température, qui oscillait entre 38° 6 et 39° 4, est revenue définitivement à

la normale, trente heures après une saignée de 350 cm³. De toute évidence, il y a là des guérisons extrêmement accélérées et qui sont à rapprocher du fait que, dans certains cas, c'est à la suite d'une hémorragie intestinale que la température des typhiques commence à s'abaisser.

« Nous sommes donc encore très loin de connaître tous les phénomènes que produit la saignée dans la fièvre typhoïde, et tout ce que nous en savons de façon certaine est son influence favorable sur l'évolution de la maladie... Il conviendrait, à notre avis, de ne pas juger des effets de la saignée pris isolément, mais de la confronter avec ceux de la diète hydrique. Dans cette comparaison, la saignée perd évidemment tout intérêt pratique... puisque nous pouvons réaliser le même résultat en trois ou quatre jours, par la diète hydrique absolue, sans entraîner le moindre inconvénient, et régulièrement, semble-t-il » (Huguet). Les observations de cet auteur concordent avec les précédentes et permettent d'admettre qu'une perte de sang importante peut être le point de départ d'une convalescence s'instituant d'une manière presque subite, et qu'il y a peut-être dans la saignée faite au moment voulu, au décours d'une fièvre typhoïde ou para-typhoïde, un élément de thérapeutique intéressant. On peut peut-être expliquer les effets de la saignée dans ces cas, également par un mécanisme histaminique.

Des lésions gastriques consécutives à l'injection des doses massives d'histamine ont été constatées par McBroy, Buchner, Siebert, etc...

Brenniel, dans sa thèse 1937, conclut que la saignée et l'injection intra-veineuse de sérum glucosé constituent une médication antitoxique et énergétique dont l'action est favorable dans les accidents aigus

de l'intoxication alcoolique chronique. La crise de délire alcoolique subaiguë, de pronostic favorable, ne paraît pas être influencée dans sa durée par cette méthode; d'action moins rapide, d'application un peu plus compliquée que d'autres procédés (l'injection intra-veineuse de somnifène, par exemple), elle n'est pas la thérapeutique la plus efficace dans ce cas. Dans le cas de *delirium tremens*, saignée et sérum glucosé donnent des résultats très supérieurs à ceux obtenus par d'autres thérapeutiques. Cette médication toujours inoffensive et souvent efficace donne quelques heures de calme relatif au malade, diminue momentanément sa transpiration; elle agit en outre, en augmentant sa force de résistance.

La pathogénie du *delirium tremens* est difficile à établir, mais l'action d'un agent irritatif humoral (toxine, diastasé, phénomènes allergiques) est plus probable que celle d'un virus (Marchand).

Aussi, de plus en plus, a-t-on tendance à considérer le *delirium tremens* comme une auto-intoxication à point de départ encore mystérieux. Peut-être peut-on comparer le mécanisme à celui du choc anaphylactique et il n'est pas impossible que l'histamine y joue un rôle important.

La production expérimentale d'*embolie cérébrale* s'accompagne de la mise en liberté de substances histaminiques. Bien que nous ne connaissions pas de cas cliniques, nous pensons que la saignée, par l'augmentation du pouvoir histaminasique qu'elle détermine, constitue un élément thérapeutique dans les accidents post-emboliques.

La saignée a également été conseillée par I. Bauer dans les *brûlures* étendues du nourrisson. Des bons résultats, avec restitution *ad integrum*, ont été obte-

nus chez un nourrisson qui présentait une brûlure du deuxième degré, occupant plus d'un tiers de la surface du corps. On pratiqua quotidiennement pendant onze jours, quinze saignées de 1.380 cm^3 en même temps que trente transfusions sanguines de 2.800 cm^3 et vingt-neuf injections de sérum physiologique de 3.850 cm^3 .

Chez les brûlés, Barsoum et Gaddum ont d'autre part montré que, par des examens répétés de cinq en cinq jours, le taux d'histaminémie s'élève graduellement la première semaine, arrive à son maximum et s'y maintient pendant une période allant de quelques jours à six semaines, suivant l'extension des lésions. L'histaminémie revient à une valeur normale avec la guérison.

Plusieurs auteurs ont constaté le rôle utile, curatif et préventif de la saignée dans les différentes *manifestations allergiques*.

Pasteur-Vallery-Radot, dans une communication propose la saignée dans *l'asthme*.

Cet auteur fit la remarque intéressante que certains asthmes étaient arrêtés net par la saignée. Sa première constatation fut toute fortuite, mais les autres furent systématiques et résonnées.

E. Bernard avait lui aussi cité une belle observation qu'il avait recueillie chez son maître, F. Widal quelques années auparavant et qui tend à la même conclusion.

Il est prouvé maintenant qu'une saignée, même minime (300 gr.) peut arrêter pour de longues semaines des crises d'asthme anaphylactique (A. Chabé). Si on ne peut assurer au malade la guérison, du moins lui aura-t-on procuré une certaine accalmie.

L'asthme vrai, syndrome paroxystique, caractérisé

par un bronchospasme suivi d'hypersécrétion bronchique, relevant essentiellement d'un choc hémoclasique, constitue le type même des affections évoquant l'intervention d'un facteur histaminique (Knott et Oriel, A. Jacquelin).

Tinel et Jacquelin ont montré qu'à côté de la broncho-constriction il fallait admettre un facteur important de vaso-motricité pulmonaire dans l'asthme.

Tous ces auteurs constatent que l'activité histaminique du sang s'élève considérablement au cours des accès d'asthme et que l'injection d'histamine à un asthmatique, peut déterminer une crise d'asthme.

Zerlaut a employé la saignée avec succès dans les *accidents sériques*.

Vidouze rapporte cette auto-observation : les injections de sérum anti-streptococciques et anti-diphthériques qu'on lui a injecté, ont provoqué une réaction formidable sous la forme rhumatismale. Pendant 4 jours, avec plus de 41° de fièvre, il a eu toutes les articulations ankylosées. Mais, par bonheur, il a senti sa jambe gauche s'engourdir (sa saphène était grosse et dure sur 18 cm.). Il a fait placer immédiatement deux sangsues sur la face interne de la cuisse. 2 heures après il était mieux et de sa phlébite et de ses ankyloses. Dans la nuit il a présenté une nouvelle poussée phlébitique de la cuisse droite. Il fit mettre d'autres sangsues... et 4 jours après, il commença à quitter le lit.

Rodet, constate également que des accidents sériques graves, peuvent être enrayés, jugulés, par une petite émission sanguine.

Cet auteur montre d'autre part l'effet utile et même radical de la saignée dans *l'éruption urticarienne*. Il a vu une cliente souffrant d'urticaire. Un confrère lui avait conseillé la diète et la purgation. Mécontente du

résultat elle le fit appeler. Une soustraction de 10 cm³ de sang par ponction veineuse au pli du coude, la soulagea immédiatement et elle réclama le surlendemain pour en finir une nouvelle saignée.

La saignée a d'ailleurs été conseillée dans bien d'autres maladies de la peau.

B. Aschner disait au 1^{er} Congrès International de Médecine Néo-Hippocratique, que : « Le dermatologue doit savoir que beaucoup de maladies de la peau opiniâtres, telles que l'eczéma, l'acné rosacée, l'urticaire, même quelques formes de liquen et de psoriasis, peuvent guérir plus vite et plus radicalement par l'emploi de saignées, complétées par une dérivation appropriée sur l'intestin, que par les moyens thérapeutiques à la mode actuellement : calcium, protéines, radiations, injections du sang du malade et procédés antiallergiques » (page 45).

On sait d'autre part que la plupart des méthodes physiothérapiques semblent mettre en liberté dans les tissus cellulaires épidermiques et dans le derme l'histamine qui s'y trouvait à l'état de combinaison labile (Alechensky, Best et McHenry).

L'histamine détermine sur la peau la triple réaction vaso-motrice caractéristique de Lewis.

La ressemblance de l'urticaire avec la triple réaction suggère immédiatement l'idée de l'intervention d'un mécanisme histaminique dans ce syndrome (Ebbecke).

Dans son livre « Urticaire et Histamine », N. Fiesinger écrit : « Nous faisons donc intervenir l'histamine dans la pathogénie des urticaires, non par le mécanisme de l'anaphylaxie, mais par un processus spécial : l'hyperergie histaminique acquise. La nature anaphylactique — où l'histamine intervient également — est possible, mais très rare. Dans la grande

majorité des cas, l'histamine joue le rôle de transmetteur chimique entre l'agent étiologique et l'organisme, devenu sensible vis-à-vis de l'histamine elle-même. La même hyperergie histaminique semble déterminer, à notre avis, certaines formes d'asthme, de migraines, de rhumes de foins. »

CONCLUSIONS

1° Les effets thérapeutiques de la saignée sont dus aux modifications physio-pathologiques que subit l'organisme à la suite d'une perte de sang. Ces modifications ont fait l'objet de nombreuses études et consistent essentiellement en : diminution des éléments figurés du sang, surtout des globules rouges, témoignant d'une dilution du sang due à l'afflux des liquides lacunaires vers les vaisseaux.

Au point de vue chimique on a noté une modification du rapport sérine-globuline, une augmentation du cholestérol, du glucose et de l'urée.

2° Nous avons particulièrement insisté dans ce travail sur les modifications subies par les diastases du sang à la suite de la saignée.

On a déjà constaté une augmentation du pouvoir lipasique.

C'est surtout l'histaminase qui a fait l'objet des recherches récentes, qui ont abouti à la conclusion que la saignée détermine une élévation notable du pouvoir histaminasique du sang. Nous avons pu confirmer chez l'homme ces faits, qui ont été mis en évidence par l'expérimentation.

3° Cette augmentation du pouvoir histaminasique du sang déterminée par la saignée, nous semble pouvoir expliquer un certain nombre d'effets thérapeutiques de celle-ci.

Ainsi, dans le cas où la saignée se révèle d'une

efficacité indiscutable, l'œdème aigu du poumon, le mécanisme histaminique semble bien démontré.

On aurait également obtenu par la saignée des bons résultats dans les maladies allergiques (asthme, urticaire, accidents sériques), dont l'origine histaminique est infiniment probable.

Des nombreux auteurs ont constaté une élévation de l'histamine sanguine dans l'insuffisance cardiaque et il n'est pas impossible que l'influence de la saignée sur ces cas s'explique par un mécanisme semblable.

4° Etant donné que l'histamine joue un rôle très important en pathologie, il n'est pas dépourvu d'intérêt de chercher un moyen pour en empêcher la mise en liberté, pour en neutraliser ou pour en combattre l'action.

La saignée semble être actuellement un de ces moyens, le plus simple et peut-être le plus efficace.

Vu : *Le Président de Thèse,*
LOEPER.

Vu : *Le Doyen,*
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMBARD, BARTHELME et MANDEL. — Effets de la diète hydrique et des émissions sanguines sur l'évolution de la fièvre typhoïde. (*Presse Méd.*, 1938, 6-IV; *Soc. Méd. Bas-Rhin*, 25-1-38).
HRIGUET, *Rev. Méd. Fr.* (mai 38), et *Pr. Méd.*, 1939, n° 9, 173.
2. AMMON R. — Fermente, Hormone, Vitamine und die Beziehungen dieser Wirkstoffe zueinander, 1938.
3. ANREP, BARSOUM et TALAAT. — Liberation of histamine by the heart muscle (*Journ. of Physiol.* 1936, t. 86, p. 431).
4. BARRY D.-T., CHAUCHARD A. et B. — Influence de la saignée sur l'excitabilité du pneumogastrique dans son action sur la pression artérielle. (*C. R. Soc. de Biol.* 104: 170-173, 16-4-1930).
5. BAUER I. — Traitement des brûlures étendues des nourrissons par la saignée et la transfusion sanguine. (*Deutsche Med. Wochensch.*, 1938; t. 64, p. 1064-1066).
6. BERNARD E. — Recherches cliniques et physio-pathologiques sur la saignée. Thèse de Paris 1925.
7. BEST et Mac HENRY. — The inactivation of histamine. (*Journ. of Physiol.*, 1930, vol. 70, p. 349.)
8. BLECHMANN G. — De la saignée dans les accidents sériques. (*Concours Méd.*, 1938, 60, p. 3088.)
9. BODE H. — Über die Katalatische Wirkung des Blutes bei Aderlassanämie. *Zeitschr. f. d. ges. exper. Med.*, 77; 558-576; 1931.
10. BRENNIEL Y. — Le délire alcoolique aigu. Contrib. à l'étude de son traitement. Thèse de Paris, 1937.

11. BRINCOURT J. — Le mécanisme nerveux de la vasomotricité pulmonaire (rôle du phrénique, nerf histaminergique du poumon). Thèse de Paris 1937.
12. BROCC-ROUSSEU-GALLOT et G. ROUSSEL. — Réserve alcaline du cheval au cours des saignées successives. (C. R. Soc. de Biol., 103-212, 31-1-1930.)
13. CERQUA S. — L'équivalent histaminique du sang dans divers états pathologiques (Minerva Med., 1936, année 27; t. 1, p. 542).
14. H. CHABE. — Les indications de la saignée en clientèle. (Conc. Méd., n° 9, 28 nov. 1931.)
15. CHAUCHARD A. et B. — Action de la saignée sur l'excitabilité du centre respiratoire et des fibres centripètes du pneumogastrique. (C.R. Soc. de Biol., 104; 80-82; 9 mai 1930).
16. CUVELLIER R. et PATOIR G. — La régénération des albumines du sérum sanguin après la saignée chez le chien. (C. R. Soc. de Biol., III; 16-18; 3 oct. 1932.)
17. DALE I. de B. et H. SCHILD. — Inactivation by histaminase preparation of the histamine-like substance recovered from lungs during anaphylactic shock. (*Journ. of Physiol.*, 1934-35, 83, 3 p.)
18. DELAUNAY H. — Hémorragies. (Traité de Physiol. Roger-Binet, t. VII.)
19. EBBECKE U. — Capillarerweiterung, Urticaria und Schock; Klin. Wechsft, 1923, p. 1725.
20. N. FIESSINGER et A. GAJDOS. — Urticaire et Histamine, 1937.
21. FRUGONI C. — L'edema poulmonare acuto. Minerva Med., 2, 1930, p. 794.
22. Mme GRUZEWSKA et G. ROUSSEL. — La lipase α du sérum du cheval, son activité au cours de multiples saignées (C. R. de l'Acad. des Sciences, 193, 786, 3 nov. 1931).
23. HATIEGANU. — Contrib. à l'étude Physio-Pathol. des grandes hémorragies. Thèse de Paris, 1932.

24. HIRANO Y. — Influence de la saignée sur la quantité de glutathion réduit dans le sang du lapin (*Le Sang*, n° 3, 1934).
25. JACQUELIN A. — Asthme et histamine, (*Prog. Méd.*, 1937, p. 170).
26. LANNEGRACE Ch. — Consid. sur l'efficacité thérapeutique immédiate de la saignée, ses rapports avec les états d'hypertension de la circul. de retour. Thèse de Paris 1933.
27. M. LOEPER. — La saignée. (*Prog. Méd.*, n° 4, 28 janvier 1933.)
28. MARCOU I. — C. R. Soc. de Biol. Bucarest, 3 et 17 nov. 1938, p. 573.
29. MAURIAC, SERVANTE et DEMENIER. — Variations des protéines totales, du rapport sérine/globuline et de la cholestérolémie chez les lapins soumis à de fortes saignées quotidiennes. (Soc. de Biol. Bordeaux, 17-1-34; In: C. R. Soc. Biol.; 115, n° 5, 1934, p. 558.)
30. J.-L. PARROT. — Les manifestations de l'anaphylaxie et les substances histaminiques. Etude clinique expérimentale et thérapeutique. Thèse Paris 1938.
31. POCOULE. — Recherches sur l'histaminémie normale et pathologique. Etude d'une technique biologique de détermination. Thèse Paris 1937.
32. PASTEUR-VALLERY-RADOT, MAURIC, Mme HUGO, Mlle GAUTIER-VILLARS. — Modifications apportées au sérum de lapins par des saignées répétées. (C. R. Soc. Biol., 1935, 118, 1185.)
33. PASTEUR-VALLERY-RADOT, BLOMONTIER et ROQUES. — Cessation de certaines crises d'asthme anaphylactique par la saignée. (Soc. méd. Hôp., 13 juill. 1928 ; p. 1191.)
34. RODET A. — L'urticaire et les accidents sériques doivent-ils être traités par la saignée? (*Lyon Méd.*, 1928, n° 50, 668.)
35. STRUMZA. — La régénération sanguine dans l'anémie prolongée expér. Thèse Paris 1931.

36. TAKEBAYASHI H. — Die Bedeutung des Histamins in der experim. Pathol. und Chirurgie. (Dtsch. Zschft. f. Chir. 1937, t. 249, p. 256-270.)
37. TINEL J., G. UNGAR et J. BRINCOURT. — Etude comparée des lésions pulmonaires expérimentales d'origine nerveuse. (*Ann. d'Anat. path.*, 1936, 13, 899.)
38. TINEL J., G. UNGAR et A. GROSSIORD. — Libération de substances histaminiques dans l'embolie cérébrale expérimentale. (C. R. Soc. Biol., 1935, 119, 702.)
39. UNGAR G. et J.-L. PARROT. — Influence de la saignée sur le pouvoir histaminasique du plasma. (Acad. des Sciences, 20 fév. 1939, p. 598-600.)
40. UNGAR G., et M. BOLGERT. — Libération d'une substance histaminique à la suite de l'inhalation de vapeurs irritantes. (C. R. de la Soc. de Biol., 10 déc. 1938, t. CXXIX, p. 929.)
41. UNGAR G. et M. BOLGERT. — Essais de prévention des lésions pulmon. mortelles conséc. à l'inhalation de vapeurs irritantes par l'acide ascorbique et par l'histaminase. (C. R. de la Soc. de Biol., 17 déc. 1938, t. CXXIX, p. 1107.)
42. VIDOUZE. — Les Actes du 1^{er} Congrès Inter. de Méd. Néo-Hippocratique, 1-5/7/1937, p. 174.
43. ZERLAUT. — Les grands accidents sériques. De l'angoisse à l'euphorie par la saignée. (Concour. Méd., 41, 9-10-1938.)

